

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590823

研究課題名(和文)

心房拡大に伴う心房細動発生基質の成立と薬物の制御

研究課題名(英文)

Substrates and drug management strategies for atrial fibrillation caused by atrial enlargement

研究代表者：

植田 典浩 (UEDA NORIHIRO)

名古屋大学・環境医学研究所・客員研究者

研究者番号：10456709

研究成果の概要(和文)：

心房内圧を上昇によりみられる有効不応期(ERP)の短縮は、ベプリジルにより軽減した。ロティギャプタイド作用下では心房細動誘発率が有意に低下したが、カルベノキソロン作用下では低い心房内圧で心房細動の誘発が可能となった。光学マッピングにより圧負荷時には心房伝導が不均一となることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：

Shortening at effective refractory period with atrial pressure overload was diminished by bepridil. Inducibility of atrial fibrillation (AF) was reduced by rotigaptide. Otherwise, AF was induced at lower atrial pressure after carbenoxolone. It was clarified by using optical mapping that pressure overload caused zig-zag conduction of atrium.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：心・血管分野

科研費の分科・細目：循環器内科学

キーワード：心房細動、基質、薬物、心房拡大

1. 研究開始当初の背景

心房細動発生・維持のメカニズムは、一般に異所性巣状興奮、リエントリー、リモデリングの3極構造として考えられることが多い(Nattel S, Ehrlich JR. Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside, 2004)。心房の伸展(拡大)は、

これらの3極全てに働きかけて心房細動の受攻性を上昇させる。つまり、異所性巣状興奮、リエントリー、リモデリングで作られる三角形に対して三角錐を作る頂点の位置に心房の伸展(拡大)を第4極としてとらえることができる。心房の伸展(拡大)に対して直接介入し3極全てに抑制的に

働くことが心房細動への重要な治療標的になるといえる。

急性の心房拡大は、伸展刺激活性化チャネルや他の機械受容チャネル(ATP感受性Kチャネル、Clチャネルなど)に作用し、有効不応期の短縮と伝導速度の低下をもたらす。このため興奮波長(不応期と伝導速度の積)は短くなり、多数のリントリー回路が形成され、心房細動は誘発されやすくなり持続も容易となる。この過程でギャップ結合を介する細胞間電気結合の変化がどのような役割を果たすかについては未だ十分に解明されていない。

2. 研究の目的

近年、伸展刺激活性化チャネルを阻害する物質(ガドリニウム、クモ毒)が、心房細動の発生を抑制することも知られるようになった(Bode et al. Circulation 2000, Bode et al. Nature 2001)。

しかし、現時点で臨床に使用できる薬物はなく、新たな薬物の開発が望まれている。最近、ベプリジルが、心房細動の予防のみならず、持続性心房細動の洞調律も可能であることが報告され始めたが、作用機序については不明である(Fujiki A et al. Am J Cardiol 2003)。また、従来から用いられている抗不整脈薬についても作用点および作用機序を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

体重 1.5-2.0 kg のウサギより、麻酔下に心臓を迅速に摘出した後、37°Cタイロッド液によるランゲンドルフ灌流を行った。心房筋圧負荷モデルは Ravelli らの方法(Circulation 1997)に準じて作成した。肺動脈、上大静脈、右上肺静脈、左上大静脈にカニューレーションを行い、その他の血管は結紮した。肺動脈と上大静脈に接合したチューブには水柱計を設置し、右上肺静脈と左上大静脈に接合したチューブは心房内圧調

節のための流出口とした。左右心房間の圧力差を確実に解消するため、心房中隔穿孔を作成した。心房内圧は 0-16 cm H₂O の範囲内で段階的に変化させた。

心房の電気生理学的な特性を観察する実験では、Bachmann 束に双極電極を装着し、基本刺激(S1, 5Hz)を加えた。心房筋の有効不応期(ERP)は、種々の連結期の期外刺激(S2)を加えることにより測定した。洞調律時の心拍数(SR)についても計測した。心房細動は、高頻度(バースト)刺激により誘発した(パルス幅 2 msec, 40 Hz, 3-10 秒)。まず、抗不整脈薬の影響を薬物添加後に同様の計測を行なうことにより調べた。また、ギャップ結合の関与について検討するため、心筋のギャップ結合を特異的に阻害するカルベノキソロン、またはギャップ結合を改善するロティギャプタイドを灌流液に添加して、その効果を観察した。

心房の興奮伝播過程は高分解能心筋膜電位光学マッピングシステム(256×256 ピクセル)を用いて記録した。この光学マッピング実験では、心房の収縮・拡張にともなう機械的な動きを停止することを目的として、灌流液に 10-15 mM の 2,3-butanedione monoxime を添加した。その後、薬物(抗不整脈薬など)を添加後、その効果を観察した。

4. 研究成果

心房有効不応期と洞調律時の心拍数

心房内圧を段階的に上昇させて心房を伸展させると、薬物非存在下(Control)では有効不応期(ERP)が次第に短縮した;心房内圧を 0 cmH₂O から 12 cmH₂O まで上昇させるとERPは平均 24±6 ms 短縮した(P<0.05 vs. Control)。

ベプリジル存在下では、心房内圧上昇に伴うERPの短縮がControlに比べて軽減した。心房内圧を 0 cmH₂O から 12 cmH₂O まで上昇させたときのERP短縮は、ベプリジル 0.1 μM 作用下

では 16 ± 8 ms であり、 $1 \mu\text{M}$ 作用下では 4 ± 12 ms にとどまった。

洞調律時の心拍数(SR)は、心房内圧を上昇させると徐々に増加した。

心房細動の誘発

Control では心房内圧を段階的に上昇させると、バースト刺激による持続性(>60 s)の心房細動(SAFib)誘発率(各々10回づつ誘発試験で評価)がしだいに増加し、8-12 cm H₂O(平均10.8 cm H₂O)で全例(100%)誘発可能となった。各心臓毎にControlでSAFibが100%誘発可能な心房内圧を設定し、薬物添加後の誘発試験を行った。

ベプリジル、ピルジカイニド作用下では、SAFib誘発率が低下した。なお、ピルジカイニド作用下では、持続性心房粗動(SAFL)の誘発率が高かった。

心房有効不応期に対するギャップ結合修飾薬の作用

心房内圧を段階的に上昇させて心房を伸展させると、薬物非存在下(Control)では有効不応期(ERP)が次第に短縮した:心房内圧を0 cm H₂Oから12 cm H₂Oまで上昇させるとERPは平均 25 ± 10 ms 短縮した。ロティギャプタイドとカルベノキソロンはベースライン(心房内圧0 cmH₂O)のERPに有意な影響を及ぼさなかった。これらの薬物は、心房内圧の上昇に伴うERP短縮に対しても有意な影響を及ぼさなかった。

心房細動誘発に対するギャップ結合修飾薬の作用

Control では心房内圧を段階的に上昇させると、バースト刺激による持続性(>60 s)の心房細動(SAFib)誘発率(各々10回づつの誘発試験で評価)が次第に増加し、8-16 cm H₂O(平均11.9 cm H₂O)で全例(100%)誘発可能となった。

各心臓毎にControlでSAFibが100%誘発可能な心房内圧において、ロティギャプタイド作用下で誘発試験を行うと、SAFib誘発率が有意に

低下した。

一方、カルベノキソロン作用下では、Controlに比べ、より低い心房内圧でSAFibの誘発が可能となった:100%誘発可能となる心房内圧は平均 9.8 ± 2.7 cm H₂O)。

光学マッピングによる心房伝導性の評価

Controlの圧負荷を加えない状態では、心房興奮はペーシング部位(左心耳先端)からスムーズな等時線で、ほぼ同心円状に伝播した。圧を12 cmH₂Oまで上昇させると、伝導は不均一となり、不規則な等時線図となった。伝導障害部位は伸展により心房壁が薄くなる部位に一致していた。ベプリジル作用下では、12 cmH₂O圧負荷時でも比較的均一な心房興奮伝播が観察された。ピルジカイニドでは、圧負荷時の不均一な伝導が悪化し、多くの部位で伝導が途絶した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

1)日比野 新, 中柝昌弘, 植田典造, 堀場 充, 安井健二, 鏡原有祐, 寺澤敏昭, 神谷香一郎, 児玉逸雄, 松原充隆, 本多裕之: 混合正規分布による心電図T波の近似とQT間隔の自動計測への応用. 生体医工学 48(4): 359-368, 2010. (査読あり)

2)本荘晴朗, 山本 充, 植田典造, 曾我部正博, 神谷香一郎, 児玉逸雄: TRPC 伸展誘発イオンチャンネルと心房細動. 心電図 29(Suppl.5): 22-32, 2009. (査読なし)

[学会発表](計16件)

1)植田典造: ICH-E14(非抗不整脈薬開発における臨床評価のガイドライン)をふまえた精密QT計測システムの確立. 第3回医薬品開発におけ

る QT 評価セミナー2010.12 (東京)

2) 植田典造, 鈴木智之, 堀場 充, 中川 都, 深津勝己, 加藤貴雄, 神谷香一郎, 児玉逸雄: ICH-E14をふまえた精密 QT 計測(目視法)システムの確立. 第 27 回日本心電学会学術集会, 2010.10. (大分)

3) 植田典造, 鈴木智之, 堀場 充, 中川 都, 深津勝己, 加藤貴雄, 神谷香一郎, 児玉逸雄: ICH-E14(非抗不整脈薬開発における臨床評価のガイドライン)適用下における精密 QT 計測システムの確立. 平成 22 年度日本生体医工学会東海支部大会, 2010.10. (名古屋)

4) 鈴木智之, 加藤サラ, 竹本芳雄, 高成広起, 森島幹雄, 丹羽良子, 植田典造, 辻 幸臣, 本荘晴朗, 神谷香一郎: アミオダロンによる心房選択的ナトリウム電流抑制効果. 第 35 回東海不整脈研究会, 2010.10. (名古屋)

5) 鈴木智之, 加藤サラ, 竹本芳雄, 森島幹雄, 丹羽良子, 植田典造, 辻 幸臣, 本荘晴朗, 神谷香一郎: Amiodarone による心房選択的ナトリウム電流抑制効果. 第 27 回日本心電学会学術集会, 2010.10. (大分)

6) 鈴木智之, 加藤サラ, 竹本芳雄, 森島幹雄, 丹羽良子, 植田典造, 辻 幸臣, 本荘晴朗, 児玉逸雄, 神谷香一郎: アミオダロンによる心房選択的ナトリウム電流抑制効果. 第 135 回日本循環器学会東海地方会, 2010.7. (名古屋)

7) 植田典造, 日比野 新, 中柄昌弘, 鏡原有祐, 寺澤敏昭, 堀場 充, 安井健二, 本多裕之, 神谷香一郎, 児玉逸雄: 混合正規分布による心電図 T 波の近似と QT 間隔自動計測への応用- ICH-E14 をふまえた精密計測の確立をめざして -. 第 30 回日本ホルター・ノンインベシブ心電学研究会, 2010.7. (大阪)

8) UEDA Norihiro, KAMIYA Kaichiro: Large-scale database construction of ambulatory ECG. The International Symposium for Dynamic Electrocardiography. 2010.3. (Nagoya)

9) 植田典造, 日比野 新, 中柄昌弘, 松原充隆, 堀場 充, 安井健二, 本多裕之, 神谷香一郎, 児玉逸雄: 混合正規分布による心電図 T 波の近似と正確な QT 間隔自動計測の試み. 日本生体医工学会東海支部大会, 2009.10. (名古屋)

10) UEDA Norihiro, HARADA Masahide, TSUJI Yukiomi, HORIBA Mitsuru, LEE Jong-Kook, HONJO Haruo, KODAMA Itsuo, KAWAI Kiyohiro, TERAZAWA Toshiaki, TANAKA Motohiro, KAMIYA Kaichiro: Heart rate variability during hot bath bathing: analysis of ambulatory ECG monitoring by using waterproof device. 13th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. 2009.6. (Yokohama)

11) 植田典造, 原田将英, 辻 幸臣, 堀場 充, 李 鍾國, 本荘晴朗, 児玉逸雄, 川合清裕, 寺澤敏昭, 田中基博, 神谷香一郎: 入浴に関連した自律神経機能の評価: 防水型ホルター心電計を用いた検討. 第 48 回日本生体医工学会大会, 2009.4. (東京)

12) 日比野 新, 中柄昌弘, 植田典造, 堀場 充, 安井健二, 神谷香一郎, 児玉逸雄, 松原充隆, 本多裕之: 混合正規分布を用いた心電図 T 波の近似と心電図 QT 間隔の推定への応用. 化学工学会第 74 年会. 2009.3. (横浜)

13) SUMIDA Arihiro, HORIBA Mitsuru, ISHIGURO Hisaaki, TAKENAKA Hiroharu, HARADA Masahide, UEDA Norihiro, LEE Jong-Kook, KAMIYA Kaichiro, KADOMATSU Kenji, KODAMA Itsuo: MK gene transfer causes amelioration of cardiac remodeling after myocardial infarction through enhancements of neovascularization and cell survival. The 73rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2009.3. (Osaka)

14) SUMIDA Arihiro, HORIBA Mitsuru, ISHIGURO Hisaaki, TAKENAKA Hiroharu,

UEDA Norihiro, LEE Jong-Kook, MUROHARA Toyoaki, KADOMATSU Kenji, KODAMA Itsuo: Midkine gene transfer ameliorates ischemic cardiomyopathy through enhancements of neovascularization via Akt/PI3 kinase and ERK pathways and anti-apoptosis by regulating Bcl-2 and bax. American Heart Association Scientific Sessions. 2008.11. (New Orleans, LA, USA)

15)植田典造, 原田将英, 辻 幸臣, 堀場 充, 李 鍾国, 本莊晴朗, 児玉逸雄, 川合清裕, 寺澤敏昭, 田中基博, 神谷香一郎: 入浴時の心拍変動:防水型ホルター心電計を用いた検討. 平成 20 年度日本生体医工学会東海支部大会, 2008.10. (名古屋)

16)YAMAMOTO Mitsuru, UEDA Norihiro, HORIBA Mitsuru, HONJO Haruo, KAMIYA Kaichiro, KODAMA Itsuo, SOKABE Masahiro: TRPC channel inhibitors reduce vulnerability to atrial fibrillation in acutely-inflated rabbit atria. Heart Rhythm 2008.5. (San Francisco, CA, USA)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等 (計 0 件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

植田 典浩(UEDA NORIHIRO)

名古屋大学・環境医学研究所・客員研究者

研究者番号:10456709

(2)研究分担者 なし

()

研究者番号:

(3)連携研究者

児玉逸雄(KODAMA ITSUO)

名古屋大学・環境医学研究所・教授

研究者番号:30124720